

• 论 著 •

慢性肾脏病 3~5 期患者肾功能与皮质醇水平的相关性分析*

孙 婷, 乐 娟, 袁腾飞, 李 艳[△]

(武汉大学人民医院检验医学中心, 湖北武汉 430060)

摘 要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)3~5 期患者肾功能与皮质醇(COR)水平的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月该院收治的 CKD3~5 期患者 96 例为 CKD 组, 其中 CKD3 期组 20 例, CKD4 期组 16 例, CKD5 期组 60 例; 选取同期该院体检健康者 34 例为对照组。比较 CKD 组与对照组 COR、促肾上腺皮质激素(ACTH)、尿素(Urea)、血肌酐(Scr)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、预估肾小球滤过率(eGFR)水平; 比较 CKD3~5 期组与对照组的上述各指标水平; 采用 Pearson 相关分析 COR 水平与 eGFR 水平的相关性。结果 CKD 组 COR、ACTH、Scr、Urea、LDH 水平均高于对照组 ($P<0.05$), eGFR、Alb 水平均低于对照组 ($P<0.05$); TP、TC、TG 水平在两组间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。CKD3~5 期组 COR、ACTH、Scr、Urea 水平均高于对照组 ($P<0.05$), eGFR 水平均低于对照组 ($P<0.05$); 随着肾功能下降, COR、Scr、Urea 水平逐渐升高 ($P<0.05$)。COR 水平与 eGFR 水平呈负相关 ($r=-0.591, P<0.001$)。结论 CKD3~5 期患者存在 COR 水平的变化, 且随着肾功能下降, COR 水平逐渐升高。

关键词:慢性肾脏病; 皮质醇; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.004

中图法分类号:R693.5

文章编号:1673-4130(2020)12-1422-04

文献标识码:A

Correlation analysis of renal function and cortisol levels in patients with chronic kidney disease 3 to 5 stage*

SUN Ting, LE Juan, YUAN Tengfei, LI Yan[△]

(Center of Laboratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, China)

Abstract:Objective To investigate the correlation between renal function and cortisol (COR) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) 3 to 5 stage. **Methods** From January 2018 to June 2019, 96 patients with CKD 3 to 5 stage treated in the hospital were selected as CKD group, including 20 patients in CKD 3 stage group, 16 patients in CKD 4 stage group and 60 patients in CKD 5 stage group. Thirty-four healthy people accepted health examination in the same period were selected as the control group. The levels of COR, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Urea, serum creatinine (Scr), lactate dehydrogenase (LDH), total protein (TP), albumin (Alb), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), estimated glomerular filtration rate (eGFR) were compared between the CKD group and control group; the levels of the above indicators were compared between the CKD 3 to 5 stage group and control group; Pearson correlation was used to analyze the correlation between COR level and eGFR level. **Results** The levels of COR, ACTH, Scr, Urea and LDH in the CKD group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of eGFR and Alb in the CKD group were lower than those in the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in TP, TC and TG levels between the two groups ($P>0.05$). The levels of COR, ACTH, Scr and Urea in the CKD 3 to 5 stage group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the level of eGFR in the CKD 3 to 5 stage group was lower than that in the control group ($P<0.05$). With the decreased of renal function, the levels of COR, Scr and Urea increased gradually ($P<0.05$). There was a negative correlation between COR level and eGFR level ($r=-0.591, P<0.001$). **Conclusion** COR level in patients with CKD 3 to 5 stage is changed, and with the decrease of renal function, COR level gradually increase.

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81772265)。

作者简介: 孙婷, 女, 在读硕士, 主要从事心血管疾病预防研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

本文引用格式: 孙婷, 乐娟, 袁腾飞, 等. 慢性肾脏病 3~5 期患者肾功能与皮质醇水平的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12):

Key words:chronic kidney disease; cortisol; renal function

近年来,慢性肾脏病(CKD)的患病率有明显上升趋势。流行病学调查数据显示,2011 年美国成人 CKD 患病率已高达 15.1%,而我国 CKD 的患病率约为 10.8%^[1-2]。CKD 为各种原因引起的肾脏结构和功能障碍≥3 个月,包括肾小球滤过率(GFR)正常和不正常的病理损伤,血液或尿液成分的异常;或不明原因的 GFR 下降≥3 个月。血肌酐(Scr)是临床常用于反映肾功能的重要指标,Scr 升高可提示肾功能损伤,但 Scr 的水平易受到饮食、性别、年龄、体质量等因素的影响,并不能准确反映肾功能,早期肾功能损伤甚至不会出现 Scr 的明显变化^[2-3]。皮质醇(COR)是一种糖皮质激素,对人类大脑功能的维持起关键作用。COR 由肾上腺皮质束状带合成,主要功能是增加糖异生,同时也对蛋白质和脂肪的代谢产生影响。目前关于 CKD 与 COR 关系的相关报道较少,因此,本研究以 CKD3~5 期患者为研究对象,分析了 COR、Scr、促肾上腺皮质激素(ACTH)、预估肾小球滤过率(eGFR)等指标在 CKD 患者中的水平变化,并进一步研究了肾功能与 COR 水平的相关性,以期为 CKD 的临床早期诊断、治疗及病情评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月本院肾内科收治的 CKD3~5 期患者 96 例为 CKD 组,其中男 52 例,女 44 例;年龄 16~79 岁,平均(52.6±14.9)岁。根据 eGFR 水平分为 CKD3 期组 20 例,CKD4 期组 16 例,CKD5 期组 60 例,分期标准:CKD3 期 eGFR 为 30~60 mL/(min·1.73 m²),CKD4 期 eGFR 为 15~<30 mL/(min·1.73 m²),CKD5 期 eGFR 为 <15 mL/(min·1.73 m²)。选取同期本院体检健康者 34 例为对照组,其中男 19 例,

女 15 例;年龄 27~72 岁,平均(53.6±10.2)岁。排除标准:恶性肿瘤、药物、心肌梗死、手术、外伤等引起的肾功能损伤;库欣病、异位 ACTH 综合征、垂体前叶功能亢进、单纯性肥胖及其他原因引起的 COR 水平变化;妊娠、口服避孕药。两组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 所有研究对象于清晨空腹采集静脉血 4~6 mL,室温静置 30 min 后以 3 500 r/min 离心 5 min,分离血清,保存待测。尿素(Urea)、Scr、总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、乳酸脱氢酶(LDH)采用西门子 Advia2400 全自动生化分析仪及其配套试剂进行检测;COR、ACTH 采用西门子 CENTAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CKD 组与对照组各指标水平比较 CKD 组 COR、ACTH、Scr、Urea、LDH 水平均高于对照组,eGFR、Alb 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TP、TC、TG 水平在两组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 CKD 组与对照组各指标水平比较

组别	<i>n</i>	COR	ACTH	Scr	Urea	eGFR
		($\bar{x}\pm s$, μg/dL)	[$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	[$M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mL/(min·1.73 m ²)]
对照组	34	7.19±2.15	13.35(9.44,16.88)	53.50(48.75,69.25)	4.81(4.07,5.51)	108.9(96.31,115.53)
CKD 组	96	18.04±6.24	28.54(22.60,46.58)	494.00(290.00,825.75)	15.03(13.13,21.66)	11.19(5.47,24.35)
<i>t/Z</i>		-14.744	-7.184	-8.647	-8.646	-8.646
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	TP	Alb	TC	TG	LDH
		[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]
对照组	34	66.86(61.85,71.50)	41.60(38.55,43.75)	4.15(3.74,5.60)	1.65(1.17,2.21)	208.50(191.00,228.00)
CKD 组	96	63.05(56.28,70.85)	37.58(33.13,41.55)	4.17(3.62,5.08)	1.43(0.90,2.02)	262.00(203.00,283.00)
<i>t/Z</i>		-1.938	-3.039	-0.739	-1.452	-2.883
<i>P</i>		0.053	0.002	0.460	0.146	0.040

2.2 CKD3~5 期组与对照组各指标水平比较 CKD3~5 期组与对照组 COR、ACTH、Scr、Urea、

LDH、eGFR、Alb、TP、TG 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CKD3~5 期组 COR、ACTH、Scr、

Urea 水平均高于对照组 ($P<0.05$)，eGFR 水平均低于对照组 ($P<0.05$)；随着肾功能下降，COR、Scr、Urea 水平逐渐升高 ($P<0.05$)；CKD5 期组 TP 水平低于对照组与 CKD3 期组 ($P<0.05$)；CKD5 期组

TG 水平低于对照组与 CKD4 期组 ($P<0.05$)；CKD5 期组 LDH 水平高于 CKD3、4 期组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 CKD3~5 期组与对照组各指标水平比较

组别	<i>n</i>	COR ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g}/\text{dL}$)	ACTH [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	Scr [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol}/\text{L}$]	Urea [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	eGFR [$M(P_{25}, P_{75})$, $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]
对照组	34	7.19 $\pm$ 2.15	13.35(9.44, 16.88)	53.50(48.75, 69.25)	4.81(4.07, 5.51)	108.9(96.31, 115.53)
CKD3 期组	20	11.55 $\pm$ 3.92 [#]	20.83(17.72, 53.87) [#]	195.50(148.00, 213.00) [#]	8.80(7.45, 9.68) [#]	46.57(38.14, 54.96) [#]
CKD4 期组	16	16.31 $\pm$ 4.42 ^{#*}	40.19(27.08, 57.24) [#]	352.00(272.00, 486.50) ^{#*}	14.52(13.52, 17.89) ^{#*}	22.36(20.17, 24.35) ^{#*}
CKD5 期组	60	20.66 $\pm$ 5.53 ^{#*△}	28.32(25.10, 43.06) [#]	734.50(503.00, 1038.00) ^{#*△}	19.16(14.70, 26.93) ^{#*△}	6.89(4.51, 9.81) ^{#*△}
<i>F/H</i>		70.326	57.276	105.702	97.868	113.321
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	TP [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	Alb [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	LDH [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]
对照组	34	66.86(61.85, 71.50)	41.60(38.55, 43.75)	4.15(3.74, 5.60)	1.65(1.17, 2.21)	208.50(191.00, 228.00)
CKD3 期组	20	69.50(63.40, 76.80)	40.60(38.20, 47.10)	4.48(3.49, 5.24)	1.56(1.20, 1.93)	203.00(179.00, 232.00)
CKD4 期组	16	64.30(57.75, 68.05)	39.16(34.28, 42.27)	4.42(4.21, 5.74)	2.07(1.15, 3.16)	200.50(175.00, 283.00)
CKD5 期组	60	58.80(55.10, 68.10) ^{#*}	34.95(32.60, 38.61) [#]	3.98(3.47, 4.82)	1.16(0.86, 2.00) ^{#△}	276.00(240.00, 311.00) ^{#*△}
<i>F/H</i>		18.587	23.187	5.223	9.305	28.538
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.156	0.026	<0.001

注：与对照组比较，[#] $P<0.05$ ；与 CKD3 期组比较，^{*} $P<0.05$ ；与 CKD4 期组比较，[△] $P<0.05$ 。

2.3 CKD 患者 COR 水平与 eGFR 水平的相关性分析 相关性分析结果显示，COR 水平与 eGFR 水平呈负相关($r=-0.591, P<0.001$)。

3 讨 论

CKD 的防治已成为世界各国面临的重要公共卫生问题^[4]。根据美国肾脏病基金会制定的指南，将 CKD 分为 1~5 期，该分期方法将 eGFR 正常 [$\geq 90\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$] 的 CKD 纳入 CKD1 期，其目的是为了早期识别和防治 CKD；同时将 CKD5 期的诊断为 eGFR $<15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ，有助于晚期肾衰竭的及时防治^[5]。

CKD 患者随着肾功能恶化，肾上腺负荷加重，可出现 COR 代谢和利用障碍。本研究显示，与对照组相比，CKD 组 COR 水平升高 ($P<0.05$)，且 CKD3~5 期患者随着肾功能下降，COR 水平逐渐升高 ($P<0.05$)。相关性分析发现，COR 水平与 eGFR 水平呈负相关($r=-0.591, P<0.001$)。考虑出现该结果的原因可能与肾脏清除 COR 减少有关^[6]。肾脏是排泄 COR 的主要器官，当肾功能出现损伤时，血浆 COR 从尿液中排出减少，从而导致 COR 水平升高。此外，CKD 患者 COR 水平升高可能还与患者的心理压力、生理压力等应激因素有关。COR 是下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的终产物，被称为“应激激素”，HPA 轴的激活、COR 的释放会随着机体生理或心理的应激反应而增加^[7-9]。CKD 为慢性疾病，如控制不佳可发展为肾衰竭，需要进行血液透析等肾脏替代治

疗，为患者带来沉重的心理负担，使患者始终处于心理应激状态。此外，CKD 患者易合并其他多种并发症，包括贫血、电解质紊乱、心血管疾病、肾性骨病等，使机体处于慢性应激状态，从而导致 COR 水平的升高^[10]。有研究发现，COR 水平升高还可能会增加心血管疾病的发病率，而 CKD 患者心血管疾病的发病率较高，COR 水平升高可能与 CKD 患者心血管疾病的发生、发展有关^[11-13]。

本研究中，CKD 组 ACTH、Scr、Urea、LDH 水平均高于对照组，eGFR、Alb 水平均低于对照组；且 CKD3~5 期组 ACTH、Scr、Urea 水平也均高于对照组。考虑可能与以下因素有关：CKD 患者体内慢性炎症和其他刺激(如创伤、感染、手术等)导致 HPA 轴负反馈调节机制破坏，ACTH 大量分泌，从而加速 COR 分泌，以维持机体内环境稳态^[9]；Scr、Urea 水平升高可能与肾脏滤过功能损伤有关，Scr、Urea 主要经肾脏排泄，CKD 晚期患者肾小球硬化、肾小管纤维化，导致肾脏滤过功能下降，Scr、Urea 排泄障碍^[14]；Alb 降低可能是由于 CKD 患者大量蛋白经肾小球受损的滤过膜漏出，随尿液排出，导致尿蛋白增高，血浆 Alb 降低^[15]；LDH 升高可能与 CKD 患者体内的微炎症状态、组织器官损伤及贫血等有关^[16]。

本研究有一定的局限性：病例数较少，选取的是不同 CKD 分期患者进行相关指标检测，而非同一批次患者不同 CKD 分期时的相关指标检测，结果的干扰因素较多。因此，研究结果仍需大样本量的前瞻性

研究进一步证实。

4 结 论

综上所述,CKD3~5 期患者存在 COR 水平的变化,随着 CKD 的进展,COR 水平逐渐升高,进行 COR 检测可为临床 CKD 的诊断、治疗、病情评估提供一定的参考。

参考文献

- [1] 王芳,马登艳,刁永书.慢性肾脏病患者肾衰竭风险评估防范的研究进展[J].中国血液净化,2018,17(11):766-768.
- [2] 黄玉霞,杨渝伟,唐敏,等.慢性肾脏病早期筛查的临床应用评价[J].华西医学,2018,33(12):1507-1512.
- [3] 袁腾飞,李艳,彭锐.人附睾蛋白 4 对慢性肾脏病的诊断价值[J].检验医学与临床,2017,14(5):599-600.
- [4] 陈清萍,张丰萍,曹珊,等.慢性肾脏病 4~5 期非透析患者死亡的危险因素分析[J].南昌大学学报(医学版),2013,53(12):53-55.
- [5] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (Suppl 1): S1-S266.
- [6] AFSAR B. The relationship of serum cortisol levels with depression, cognitive function and sleep disorders in chronic kidney disease and hemodialysis patients[J]. Psychiatry Q, 2014, 85(4): 479-485.
- [7] ESTELA M, ALEJANDRO L, DIANNE B, et al. Dynamics of salivary cortisol in chronic kidney disease patients at stages 1 through 4[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85 (2): 313-319.

- [8] POPMA A, DORELEIJERS T A H, JANSEN L M C, et al. The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls[J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(7): 1622-1628.
- [9] 曹保江, 李晓召, 曹向波, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质醇水平及其与短期预后相关性分析[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2): 149-155.
- [10] 毛建萍, 张倩, 陈靖. 慢性肾脏病患者甲状旁腺病变发生机制的研究新进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(8): 630-634.
- [11] DRECHSLER C, RITZ E, TOMASCHITZ A, et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients[J]. Eur Heart J, 2013, 34(8): 578-587.
- [12] SORIANO-RODRÍGUEZ P, OSINIRI I, GRAU-CABRERA P, et al. Physiological concentrations of serum cortisol are related to vascular risk markers in prepubertal children[J]. Pediatr Res, 2010, 68(5): 452-457.
- [13] 林伟仁, 江瑛. 慢性肾脏病心血管疾病的新危险因素[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 173-175.
- [14] 曾少勇, 幸丽娅, 吴候柏, 等. 联合检测胱抑素 C、肌酐、尿素、尿酸水平在肾功能损伤中的临床诊断价值[J]. 中国医学创新, 2011, 8(10): 26-27.
- [15] 刘蕊. 尿白蛋白检测的临床应用及注意的问题[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(3): 129-132.
- [16] 余娜. 慢性肾功能不全患者不同时期血清酶变化及其临床意义[J]. 中国临床研究, 2014, 27(9): 1087-1088.

(收稿日期: 2019-08-12 修回日期: 2020-03-17)

(上接第 1421 页)

- [10] MACHTINGER R, LAURENT L C, BACCARELLI A A. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(2): 182-193.
- [11] ABU-HALIMA M, LUDWIG N, HART M, et al. Altered micro-ribonucleic acid expression profiles of extracellular microvesicles in the seminal plasma of patients with oligoasthenozoospermia[J]. Fertil and Steril, 2016, 106(5): 1061-1069.
- [12] BARCELO M, MATA A, BASSAS L, et al. Exosomal microRNAs in seminal plasma are markers of the origin of azoospermia and can predict the presence of sperm in testicular tissue[J]. Hum Reprod, 2018, 33(6): 1087-1098.
- [13] DABAJA A A, MIELNIK A, ROBINSON B D, et al. Possible germ cell-sertoli cell interactions are critical for establishing appropriate expression levels for the sertoli cell-specific microRNA, miR-202-5p in human testis[J].

- Basic Clinl Androl, 2015, 25(1): 2-8.
- [14] YUAN J L, ZHANG Y T, WANG Y. Increased apoptosis of spermatogenic cells in cryptorchidism rat model and its correlation with transforming growth factor beta type II receptor[J]. Urology, 2010, 75(4): 992-998.
- [15] CHE Q, WANG W, DUAN P, et al. Downregulation of miR-322 promotes apoptosis of GC-2 cell by targeting DDX3X[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1): 63-67.
- [16] MAEZAWA S, HASEGAWA K, YUKAWA M, et al. Polycomb directs timely activation of germline genes in spermatogenesis[J]. Genes Dev, 2017, 31(16): 1693-1703.
- [17] VARGHESE D S, CHANDRAN U, SOUMYA A, et al. Aberrant expression of TAR DNA binding protein-43 is associated with spermatogenic disorders in men[J]. Reprod Fertil Dev, 2016, 28(6): 713-722.

(收稿日期: 2019-12-02 修回日期: 2020-04-05)